Lane Medical Library

Aus der I. med. Klinik der Königlichen Charité zu Berlin
Direktor: Geh. Med.-Rat Prof. Dr. His.

Ueber die Zusammensetzung der gebräuchlichsten Kreosotpräparate und ihre Wirkung

INAUGURAL-DISSERTATION
ZUR
ERLANGUNG DER DOKTORWÜRDE
DER
HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
AN DER
KÖNIGL. FRIEDRICH-WILHELMS-UNIVERSITÄT
BERLIN
VORGELEGT VON

MOISSEJ FRADKIN
AUS CHOTIMSK (RUSSLAND)

Tag der Promotion: 14. August 1914.

BERLIN 1914
DRUCK VON CARL SIEBERT'S BUCHDRUCKEREI, ELSASSERSTR. 54.

Gedruckt mit Genehmigung
der
Medizinischen Fakultät der Universität Berlin.

Referent: Geh. Med.-Rat Prof. Dr. His.

Meinem Vater
und dem Andenken meiner Mutter

Nachdem durch die Entdeckung der Tuberkelbacillus die früher wohl vermutete infectiöseNatur der Lungentuberkulose zur Tatsache geworden war, ging das allgemeine Streben dahin, wenn möglich ein spezifisches Gegenmittel gegen diese traurigste aller Volkskrankheiten zu finden — ein Mittel, welches sowohl im Kulturglase die Entwickelung der Tuberkelbazillen inhibiert, als auch vermöge seiner Unschädlichkeit in genügend großer Menge dem menschlichen Körper einverleibt werden kann, um durch Sterilisierung des Nährbodens den gleichen Einfluß auf den im Respirationsorgane etablierten bacillösen Herd auszuüben. Man dachte hierbei in erster Linie an derartige Stoffe, welche erfahrungsgemäß die Körpergewebe schnell und energisch durchdringen und recurrierte bei diesen Erwägungen in Sonderheit auf ein Arzneimittel, welches bereits in der antibacillären Periode empirisch und auf Grund theoretischer Erwägungen angewendet worden war — auf das Kreosot.

Das Kreosot wurde im Jahre 1832 von dem Chemiker Reichenbach entdeckt. Es ist ein unreiner Stoff, enthält keine einheitliche chemische Verbindung, sondern ein Gemisch, welches neben sehr wechselvollen Mengen von Guajacol und Kreosot, beträchtliche Quantitäten der giftigen Kreosote und Deriwate des giftigen Pyrogallos enthält. Das Kreosot stammt aus Buchenholztheer, es ist eine klare, schwach gelbliche, im Sonnenlicht sich kaum bräunende, das Licht stark brechende, ölartige, neutrale Flüssigkeit von durchdringdem, rauchartigem Geruch und brennendem Geschmack, die mit Wein-

geist, Aether und Schwefelkohlenstoff in allen Verhältnissen mischbar ist. spec. Gewicht von 1,03 — 1,08, destilliert bei bei 205—230° zum größten Teil. Schon der Entdecker rühmte in seinen ersten Publicationen die hervorragenden physiologischen Eigenschaften des Kreosots, vor allem die conservierende (Fleisch-erhaltende) Wirkung des neuen Stoffes, die ihm den Namen gegeben hat. Das Kreosot hat bald Anwendung in der Medizin gefunden, besonders in der Phthisitherapie. Zuerst wurde es äußerlich verwandt und in der Aqua Binelli, einer Lösung von Kreosot in Wasser, besaß die ältere Medizin ein kräftiges Antisepticum. Dann wurde die Theorie verbreitet, daß antiseptische Mittel in der Therapie innerlich angewendet werden können und wie man Krebsgeschwüre durch Aqua Binelli sich reinigen sah, so dachte man, könne auch eine verschwürende Tuberkellunge durch innerlich gereichtes Kreosot günstig beeinflußt und bis auf einen gewissen Grad desinfiziert werden. In der Tat wurde das Kreosot schon 1863 gegen Tuberkulose empfohlen. Es geriet dann in Vergessenheit, bis es die französischen Aerzte Buchard und Gimbert im Jahre 1877 wieder in Gebrauch brachten. Seitdem wird Kreosot bei Lungenphthise in Frankreich sehr viel angewendet. In Deutschland hat man sich der Kreosotbehandlung der Phthise gegenüber im allgemeinen viel skeptischer verhalten. Daher enthielten sich die meisten Aerzte der Kreosotbehandlung. Dennoch kamen aus Frankreich immer wieder Mitteilungen über die Erfolge der Behandlung der Tuberkulose mittels Kreosot, so daß man annehmen sollte, das Kreosot habe doch irgend eine Wirkung auf die Tuberkulose.

Der erste deutscher Autor, welcher den innerlichen Gebrauch bes Kreosots für die Tuberkulosebehandlung empfahl, war Fräntzel in Berlin. Er glaubte durch dieses Mittel eine entschieden günstige Beeinflussung des Hustens, Fiebers und des Auswurfs zu sehen und nahm an, daß dasselbe sogar die Schmelzung des Lungengewebes verlangsamen könne. Dennoch hielt er das Kreosot nicht für ein Specificum bei der Tuberkulose. Nachdem teilte auch Sommerbrodt seine

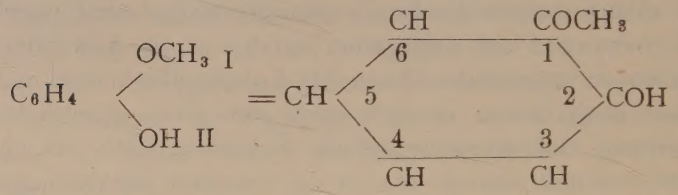
Erfahrungen mit, die er in fast 9 Jahren an Phthisikern (ca. 5000 Patienten) mit Kreosot gemacht hat. Sommerbrodt war ein eifriger Anhänger der Kreosottherapie und teilte die durch letztere erzielten glänzenden Ergebnisse mit. Im Laufe weniger Monate verschwanden alle Symptome der Krankheit: Der Auswurf wurde weniger und hörte auf, der Appetit und das Gewicht nahmen enorm zu, die physikalischen Erscheinungen, wie Dämpfung Rasselgeräusche verschwanden. Diese Erfolge ließen ihn die Behauptung aufstellen, daß das Krdosot gegen die Tuberkulose ein Specificum sei. Seine Wirkung erklärte er sich folgendermassen, „daß das dem menschlichen Organismus resp. den Zellen und Gewebsflüssigkeit zugeführte Kreosot den Nährboden für die Tuberkelbacillen derartig verändert, daß die vorhandenen Colonien darauf nicht gedeihen können und zu Grunde gehen'. Diese Meinung wurde durch die Experimente Guttmans besonders bekräftigt. Guttman machte zuerst den Versuch der Wirkung des Kreosots auf Mikroorganismen, indem er gewisse Mengen von Nährgelatine mit bestimmten Mengen Kreosots mischte und in diese Mischung Reinkulturen von Mikroorganismen einimpfte; es ergab sich, daß in einer Nährgelatine die 1/2000 Kreosot enthielt, die Mikroorganismen nicht mehr wuchsen. Nach den glänzenden Ergebnissen, welche Sommerbrodt erzielt hat, wandten viele Aerzte Deutschlanes und anderer Länder das Kreosot gegen Tuberkulose an. Auch diese berichteten, wenn auch nicht solche großartigen Erfolge, wie Sommerbrodt, dennoch waren ihre Resultate höchst befriedigend. Die Meinung der meisten war, daß das Kreosot im Anfangstadium die Tuberkulose gänzlich heilt, während es in vorgeschrittenen Fällen einen sehr günstigen Einfluß auf das Allgemeinbefinden ausübt. Allein schon nach kurzer Zeit, wie oft bei Neuentdeckungen in der Medizin, verflüchtigte sich der Enthusiasmus vollständig und es wurden ganz andere Meinungen geäußert nämlich, daß das Kreosot in vielen Fällen schädlich sei, häufig unwirksam sei, in jenen Fällen aber, wo eine sichtliche Besserung erzielt worden ist, sei der Erfolg nicht dem Kreosot

sondern den allgemeinen Diät- und hygienischen Vorschriften zuzuschreiben. Nach innerlichem Gebrauch von Kreosot selbst 15 cg. pro di treten recht oft Uebelkeit, Erbrechen und zwar wiederholt auf, so daß die Arznei ausgesetzt werden mußte; auch Durchfälle, Klagen über gastralgische und kolikartige Leibschmerzen sind constatiert. Viele Patienten hatten sich den Magen, wie auch den Darm verdorben, den Appetit verloren. Bei bestehenden Diarrhoen auf tuberkulöser Basis hatte das Kreosot keinen Einfluß, bestehende Obstipotion wurde ebenfalls nicht aufgehoben. Große Dosen ätzten den Magen an und bewirkten den Tod durch Gastroenteritis. Burget constatierte bei Sektionen circumskripte Entzündungen an denjenigen Stellen des Magens und Darmes, an denen sich Kreosotkapseln entleert hatten. Die kleineren Dosen bewirkten zwar nicht Gastroententeritis, aber wenn sie längere Zeit hindurch gebraucht werden, einen chronischen Entzündungszustand, der zur Unfähigkeit Nahrung aufzunehmen, führte. Der Wiener Laryngologe Prof. Stoerk schrieb im Jahre 1893, „Ich fühle mich zur Aeußerung meiner Ansicht über die Kreosottherapie gedrängt durch die enorme Anzahl von sich gleichartig wiederholten Fällen, die ich jahraus, jahrein sowohl in meinem klinischen Ambulatorien, wie in meiner Privatpraxis sehe: Halbsterbende legen uns ihre zerknitterten Rezepte mit dem alleinigen Inhalt von Kreosot und wieder Kreosot in den verschiedensten Gaben und Formen vor und aus ihrer Anamnese ergibt sich, daß sie seit dem Gebrauch des Heilmittels allmählich vollständig den Appetit vorloren, die Nahrungsaufnahme auf ein Minimum sinken lassen, ganz erschreckend an Gewicht verloren, dementsprechend zum Skelet abzehrten, von Husten und Nachtschweiß geplagt, zu jeder Stunde des Tages ein klägliches Dasein geführt haben „ich kann den ekelhaften Kreosotgeschmack nicht aus dem Munde bringen“ lautet die typische Klage. Ich nehme keinen Anstand auszusprechen, daß alle jene Kranken, die das Kreosot mit Widerwillen nehmen, den Kreosotgeschmack nicht aus dem Munde verlieren, nach Gebrauch des Medikamentes über

Ekel, Brechreiz, selbst Erbrechen klagen, nur infolge des Kreosotgebrauches ihre Fähigkeit Nahrung aufzunehmen verlieren".

Im Gegensatz zu diesen Auslassungen wurde Kossow-Gerony durch die Beobachtung einer größeren Anzahl von mit Kreosot behandelten Fällen von Lungen-Tuberkulose zu folgenden Schlüssen geführt. "Das Kreosot verdient als Heilmittel bei Tuberkulose empfohlen zu werden. Dasselbe hilft die lästigen Symptome bekämpfen, kann aber auch in dem Anfangsstadium den Lungenprozeß günstig beeinflussen". Auch Strümpel hielt nach seiner Erfahrung die Anwendung des Kreosots in größeren Dosen bei Lungentuberkulose nicht für schädlich, wenn er sich auch von einer eigentlichen Einwirkung des Kreosots auf die Krankheit nicht viel verspricht. Somit finden wir in der Literatur Hinweisungen auf Erfolge in der Kreosottherapie einerseits, andererseits aber volle Enttäuschung und Mitteilungen über Giftwirkung und Schädlichkeit des Kreosots. Zweifellos ist, daß sowohl die ersten, als die letzteren recht haben; zweifellos hat das Kreosot je nach den Dosen, sowohl einen günstigen, als auch schädlichen Einfluß. Daher richtete sich nach der Einführung der Kreosottherapie von Sommerbrodt das Streben dahin, ein anderes Mittel ausfindig zu machen, welches die Wirkungen des Kreosots ohne seine schädlichen Nebenwirkungen hätte. Das alte Kreosot war nur aus Buchenholztheer, aber später kamen Präparate, die sich durch ihren starken Gehalt an Carbolsäure wesentlich von dem alten Buchenholztheer unterscheiden. Auch Steinkohlenkreosot erschien. Das Buchenholztheer-Kreosot selst ist in seiner chemischen Zusammensetzung verschieden Die chemischen Handbücher gehen nur drin einig, daß die Hauptbestandteile des Kreosots Guajacol und Kreosol sind. Ueber die quantiativen Verhältnisse diser beiden Körper gehen dagegen die Angaben sehr auseinander: einige Autoren behaupten, daß im Kreosot bis 90% Guajacol vorhanden ist, die anderen dagegen, daß nicht mehr als 60% vorhanden wäre. Um solche Zufälligkeiten und Unklarheiten zu vermeiden, kam man auf den

Gedanken einen dieser Bestandteile zu untersuchen und da im gutem Buchenholztheerkreosot hauptsächlich Guajacol vorhanden ist, führten Sahli in der Schweiz, Schüller in Deutschland das Guajacol mit Frfolg in der Medizin ein. Auf diese Weise besitzen wir an Stelle des inconstanten Kreosots einen rein definirbaren chemischen Körper Das Guajacol ist der Methyläther des Brenzkatechinz [Brenzkatechin = O – Dioxybenzol = $C_6H_6O_2 = C_6H_4(OH)_2$]. Seine Formel ist $C_7H_8O_2 = OHC_6H_4\ OCH_3 =$



Es bildet sich bei der trockenen Destillation des Guajakharzes im Buchentheerkreosot, beim Glühen von Vanillinsaurem Calcium mit Kalkhydrat, beim Erhitzen gleicher Moleküle Brenzkatechin, Aetzkali und methylschwefelsauren Calcium auf 170 – 180°.

Rohes Guajacol durch fractionierte Destillation aus Buchentheerkreosot erhalten (Siedepunkt 200—205° C.) wird mit mäßig starkem Amoniak wiederholt durchgeschüttelt und dann fraktioniert. Man löst es hierauf in einem gleichem Volumen Aether und gibt einen kleinen Ueberschuß einer sehr concertrierten alkoholischen Kalisösung hinzu. Der Niederschlag wird mit Aether gewaschen, aus Alkohol umkrystallisiert und dann mit verdünnter Schwefelsäure zerlegt.

Eigenschaften: Flüssig, Siedepunkt 200°, Spec. Gewicht 1,1171 bei 13°, riecht angenehm aromatisch, zerfällt beim Erhitzen mit Jodwasserstoffsäure in Jodmethyl und Brenzkatechin, verbindet sich mit Alkalien, die Salze sind sehr unbeständig, namentlich an der Luft.

Guajacolkalium = $KC_7H_7O_2$ $C_7H_8O_2 + H_2O$. Das Guajacol ist ein starkes antiseptisches Mittel. Schon verhältnismäßig kleine Mengen genügen, um Bakterien im Reagenzglas zu vernichten. Das resorbierte Guajacol kreist nicht im freien

Zustande im Blute, sondern als eine neue nicht genau bekannte Verbindung, welche die ätzenden Eigenschaften des freien Guajacols nicht mehr besitzt und auf Tuberkelbacillen ohne jede Wirkung ist, das spricht also gegen die Ansicht, Guajacol sei ein Specificum gegen Phthise. Das Guajacol wirkt ebenso, wie Kreosot, erleichtert namentlich die Expectoration, vermindert den Hustenreiz, auch oft die Secretion, bessert das Allgemeinbefinden und dabei ist der Geschmack uud Geruch des Guejacols angenehmer als der des Kreosots. Die Temperaturherabsetzung scheint eine besondere Einwirkung des Guajacols auf die peripheren Nervenendorgane in der Haut und den Schleimhäuten zu sein. Wie das Kreosot wird auch das Guajacol nicht von allen gut vertragen, es gibt Patienten, bei welchen es Erbrechen hervorruft, bei fiebernden Patienten veranlasst es zuweilen Diarrhoe. Auf das Herz und die Blutgefässe sind Kreosot und Guajacol bei mässigen Dosen ohne schädliche Wirkung; in reichlicheren Dosen erzeugen sie Herzensschwäche und starke Schweissabsonderung mit Erschlaffung der Blutgefässe, auch Schwindelanfälle und Neigung zu Ohnmacht oder Collaps, Convultionen oder Coma. Nach der Resorption von grösseren Dosen sind zuweilen auch Reizungen im Urogenitalapparat wie Albuminurie, Hämaturie, Dysurie beobachtet worden. Auf die Luftröhre wirkt Guajacol stimulierend und zugleich antiseptisch. Das Gujacol ist in Verbindung mit Glycerin oder Oel auch subcutan oder in die Muskeln eingespritzt worden und hat hier nach Mitteilungen verschiedener Autoren gute Resultate ergeben. Prof. Moldarescu - Bukarest - rühmt sehr die äusserliche Anwendung des Guajacols bei Pneumonie; nach der Anwendung folgt rasch die Entfieberung der Pneumoniker, auch eine Steigerung der Harnabsonderung habe es zufolge Auf Grund vieler Beobachtungen ist man zu folgender Ansicht gekommen: Das Gujacol an sich ist nicht imstande den tuberkulösen Prozeß in den Lungen zum Stillstand zu bringen, wohl aber ist es imstande, durch Steigerung des Appetits und reichliche Nahrungsaufnahme die Ernährung zu heben. Im Beginn der Krankheit nach Sahli's Erfahrungen kann man mit dem Guajacol gute

Resultate erzielen, wobei sämtliche Symptome, wie Fieber, Auswurf, Husten ganz ausfallen oder sich bedeutend bessern. Der zweite Bestandteil des Kreosots - Kreosol - Homobrenzkatechin - Monomethyläther: $C_6H_3(CH_3)(O{-}CH_3)OH$

Homobrenzkatechin ist Dioxtolual $= C_7H_8O_2 = C_6H_3\begin{cases}-CH_3\\=OH_2\end{cases}$

mit Stellung 1 : 3 : 4.

Das Kresol siedet bei 219° und ist dem Guajacol sehr ähnlich. In vielen Fällen übt das Guajacol als carbolähnlicher Körper, eine Reizwirkung auf die Schleimhäute des Verdauungskanals, welche von empfindlichen Personen garnicht vertragen wird, von weniger empfindlichen nur in geringen Dosen. Infolgedessen suchte man ein neues Kreosotpräparat herzustellen, welches diese ätzende Wirkung nicht ausübt. Dieses Ziel glaubte man mit der Herstellung des Guajacolcarbonats und Kreosotcarbonats erreicht zu haben. Das Guajacolcarbonat, Duotal genannt $CO(OC_6H_4OCH_3)_2 =$

$$CO\left[C_6H_4\begin{cases}-OCH_3\\-O\end{cases}\right]_2$$

hat von Kreosote und Guajacol folgende Vorzüge: es ist ein einheitlicher, chemisch reiner Stoff, fest und krystallinisch. Die krystallinische Beschaffenheit und der leicht controllierbare Schmelzpunkt von 86° 90° garantieren für die chemische Reinheit. Es ist geruchlos, geschmacklos, unlöslich in Wasser, von neutraler Reaktion und ohne Reizwirkung auf die Schleimhäute; es belästigt die Verdauungsorgane in keiner Weise. Dem gesunden Magen gegenüber verhält es sich indifferent Erst im Darme spaltet sich das Medikament durch Anlagerung von Wasser in Guajacol und Kohlensäure. Im kranken Phthisiker-Magen, wo meist eine abnorm große Menge saprophytischer und parasitärer Bacterien vorhanden sind, wird gerade durch die Fäulnis und Gährungsprozesse eine grössere Menge Guajacol abgespalten. Dieses hemmt die Entwicklung der Bacterien. Das abgespaltene Guajacol ist chemisch rein. Die geringe Menge sich gleichzeitig

bildender Kohlensäure kann für die therapeutische Wirkung garnicht in Betracht kommen. Das freigewordene Guajacol wird sofort resorbirt, so daß eine Einsammlung von freiem Guajacol im Darme nicht stattfindet. Das abgespaltene Guajacol wird oft schon $^1/_2$—1 Stunde nach der Einnahme im Harne nachgewiesen. Das Duotal bleibt im gesunden Magen unzersetzt. Dies zeigt folgender Versuch. Setzt man Duotal mit frisch gehacktem Magen und Wasser 12 Stunden lang einer Temperatur von 37° aus, filtriert nach dieser Zeit ab und versetzt das Filtrat mit wenig Eisenchlorid, so zeigt sich die für freies Guajacol im Gegensatz zu Kreosot und Guajacol ungiftig. Einem jungen Hunde von 2400 gr. Gewicht verabreichte Dr. Heisse innerhalb dreier Tage mehr als 100 gr. Duotal, ohne daß die geringsten giftigen Wirkungen beobachtet wurden. Derselbe Autor zeigte durch Tierversuche den Gegensatz in Bezug auf Giftigkeit zwischen Kreosot resp. Guajacol einerseits und Kreosot resp. Duotal anderseits. Bei diesen Versuchen hatten 10 gr. Guajacol oder 8 gr. Kreosot tötliche Vergiftung zur Folge, während 20 gr. Kreosot resp. 25 gr. Duotal das Wohlbefinden gleich starker Tiere überhaupt nicht beeinflussten. Bei den Versuchen in Vitro zeigte das Duotal fast keine baktericiden Eigenschaften. Die Wirkung des Guajacolcarbonats besteht im Bessern des Appetites, Hebung der Ernährung, Zunahme des Körpergewichtes. Ganz besonders gut wirkt es auf den Magen. Der Appetit verbessert sich sehr schnell und frappant. Die Hustenanfälle mildern sich, der Auswurf wird weniger reichlich und nimmt eine schleimig eitrige Beschaffenheit an. Das Kreostcarbonat, Kreosotal genannt, stellt ein Gemisch der Phenolcarbonate des Kreosots dar, erhalten durch Einwirkung von Kohlenoxychlorid auf die Phenolnatriumverbindungen des Kreosots. Es enthält über 90 % reinstes Kreosots, ist ein dickfliessendes Oel, frei von dem lästigen Geruch und dem brennenden Geschmack des Kreosots. Es wirkt nicht störend auf die Schleimhäute des Verdaungskanals. Das Kreosotal wurde von Chaumiers-Tours in die Therapie eingeführt. Er hat nachgewiesen, daß das Kreosotcarbonat

von den Nebenwirkungen des Kreosots völlig frei ist und daß es durch längere Zeit und in größeren Dosen per os angewendet werden kann. Dr. Reiner berichtet, daß fast in allen Fällen eine ausserordentliche Zunahme des Körpergewichtes und des Appetites nach relativ kurzer Behandlungsdauer zu constatieren war, obgleich die Fälle alle mehr oder minder weit vorgeschrittene waren, in vielen Fällen beobachtete er auch eine sekretionsbeschränkende Wirkung. Jedoch hat Reiner eine direkte Beeinflussung des Lungenprozesses nicht beobachtet. Dr. K. Cohn (aus Heins Kinderpoliklinik in Budapest) teilte die Erfolge mit, die er bei der Behandlung mit Kreosotal bei nicht tuberkulösen akuten und subakuten bronchopulmonären Krankheiten im Säuglings- und Kindesalter erreicht hat. Er hält es sogar für ein Specifium bei diesen Krankheiten. Es handelte sich meistens um Fälle von Bronchiolitis und Bronchopneumonien, welche sich an Infectionskrankeiten, wie Keuchhusten, Masern, Influenza und Grippe anreihten. Das Kreosotal wurde selbst von den jüngsten Säuglinge anstandslos vertragen, irritierte weder Magen, noch Darm, besitzt weder gefährliche, noch unangenehme Eigenschaften. Die Wirkung des Kreosotals erstreckt sich auf die allgemeinen, wie auch auf die Lokalsymptome der Erkrankung. Das Fieber geht schnell herunter, der Kräftezustand hebt sich, die Rasselgeräusche nehmen sucsessive ab. Das Knisterrasseln geht bald in groß blasiges Schleimrasseln über und verschwindet. Das Brochialatmen geht schnell in Crepitation redux über, der Atemtypus nähert sich dem normalen, der Appetit bessert sich, schließlich verschwinden auch die Gewebsläsion und Infiltration. Wie das Kreosotal im Organimus der Kinder wirkt, ob es auf einer entwickelungshemmenden und baktericiden Wirkung gegen die Erreger der Erkrankung beruht oder den Stoffwechselprodukten der Bakterienkörper entgegenwirkt, ist nicht bekannt. Aehnliche Erfolge teilte Dr. Hunacus über 150 Fälle in der Kinderpraxis mit der Kreosotbehandlung bei Bronchopneumonien mit. Er hält dabei das Kreosotal für ein Specificum. Die Temperatur sank schon nach einmaliger Gabe und bei

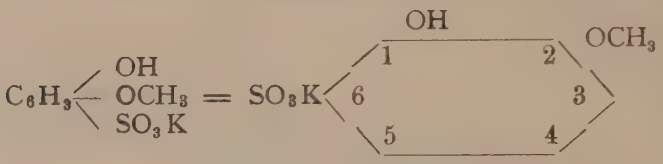
genügend langer Fortsetzung der Kreosotaldarreichung kehre sie lytisch zur Norm zurück.

Eine specifische lösende Wirkung soll das Kreosotal auf die Sekretionsprodukte der erkrankten Schleimhäute haben, die sich in Verflüssigung des Sekrets und schneller Resorption ausdrückt Kreosot- und Guajacolcarbonate haben beide nicht mehr den schlechten Geruch und Geschmack, ätzen auch den Magen nicht, aber nur deshalb, weil sie diesen unzersetzt passieren. Im Dünndarm aber werden Kreosot resp. Guajacol durch die alkalische Pancreasverdauung von der Säure wieder abgespalten und können dann ebenso schädlich wirken, wie sie vor ihrer Verbindung mit Säuren auf den Magen gewirkt haben würden. Dr. Wilhelm Majert in Grünau-Berlin gelang es, ein Präparat herzustellen, welches neben den vorzüglichen Eigenschaften der früher genannten Präparate, deren Uebelstände nicht besitzt und welches er Cuajacetin nennt.

Das Guajacetin C_6H_4 — OH, OCH_2, COOH ist die Brenzkatechinmonoacetsäure resp. ihr Natrium oder die Kaliumsalz unterscheidet sich von Guajacol nur dadurch, daß eine Carboxylgruppe in die Methylgruppe der Guajacol eintritt. Das Guajacetin ist ein weisses geruchloses Pulver, ziemlich hydroskopisch im Wasser und Alkohol leicht löslich, schmeckt bitterlich, doch nicht unangenehm, ist absolut ungiftig, ätzt nicht und wird ausnahmlos gut vertragen. Das Guajacetin wirkt antipyretisch, nach 2—3 Stunden erfolgt auf eine Dosis von 1 gr. Temperaturabfall von etwa 2 Grad. Es beseitigt die lästigen und die kranken überaus schwächenden Nachtschweiße, hebt den Appetit, bessert in kurzer Zeit das Allgemeinbefinden, erleichtert Husten und Expektoration; Beklemmung und Atemnot lassen nach und tritt auffallende Gewichtzunahme ein. Das Guajacetin ist ein leukocytoseerregendes Mittel. An Tierversuchen wurde festgestellt, daß die Hyperleukocytose am constantesten etwa 6 Stunden nach Einverleibung des Mittels auftrat, die Versuche, ob daß Guajacetin-Blut eine Steigerung der baktericiden Leistung aufweise, haben unter drei Versuchen nur einmal ein positives

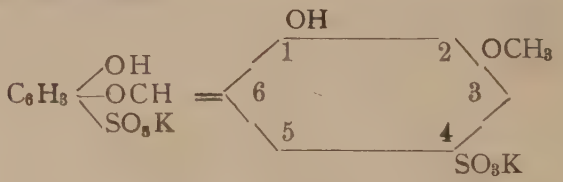
Resultat ergeben, sicher ist, daß Guajacetin im Tierorganismus als Reizmittel wirken kann.

Von den übrigen Guajacolpräparaten verdient das Thiocol besondere Beachtung. Das Thiocol stellt eine Schwefelverbindung des Guajacols vor. Man unterscheidet zwei Thiocolpräparate, das Thiocol a und Thiocol b. Das Thiocol a ist das Kaliumsalz der Orthoguajacolsulfosäure mit der Formel:



Aus der Konstitutionsformel ist zu ersehen, daß die Phenolgruppe intact geblieben ist und daß die Sulfogruppe sich in Orthostellung befindet. Das Thiocol a stellt ein gelblich-weißes, mykrokrystallinsches, schwach salzig, aber nicht unangenehm schmeckendes, völlig geruchlosese Pulver dar, welches sich vor Licht geschützt unverändert hält und nicht hydroskopisch ist. Thiocol enthält circa 60% Guajacol und ist in Wasser leicht löslich (im Verhältnis 1 : 1). Die Wasserlöslichkeit, sowohl als die Luftbeständigkeit des Thiocol ermöglichen die Anwendung desselben in jeder Arzneiform. Das Thiocol zeichnet sich von allen übrigen Kreosot- und Guajacolpräparaten durch seine hohe Resorbierbarkeit im tierischen Organismus (ca. 70%) aus.

Das Thiocol b ist das Kaliumsalz der Paraguajacolsulfosäure mit der Formel:



Aus der Konstitutionsformel ist zu ersehen, daß auch hier die Phenolgruppe intakt geblieben ist und daß die Sulfogruppe sich in Parastellung befindet. Es ist von hellbräunlicher Farbe, mykrokrystallinisch, noch leichter wie Thiocol a in

Wasser löslich, in konzentriertem Alkohol, Aether und festen Oelen unlöslich. Die wässerige Lösung des Thiocol a färbt sich mit einem Tropfen Eisenchlorid blau, dasselbe des Thiocols b giebt eine intensiv graue Färbung. Diese Farbenreaction versuchte man anfänglich zum Nachweis der Resorbirbarkeit des Thiocols durch den Organismus. Die Erfahrung lehrte aber, daß diese Reaction nur dann eintritt, wenn Harn von Tieren zur Verwendung kam, die mit sehr grossen Dosen Thiocol gefüttert waren. Auf die tierische Schleimhaut wirkt Thiocol auch in sehr concentrirter Lösung durchaus nicht corrodierd. Auf die Blutbildung oder auf den Blutdruck übt das Thiocol keinerlei Einfluß aus. Hingegen erhöht es die Alkalescenz des Blutes und seine baktericiden Kräfte. Um die Nebenwirkung des Thiocols zu untersuchen, hat Dr. Rossbach Fütterungsversuche mit Hunden gemacht. Zum Experiment nahm er 3 erwachsene Hunde, von welchen 2 abgemagert waren, der dritte war normal ernährt. Nach sechswöchentlicher Fütterung hatten die Tiere je 500 gr. Thiocol erhalten uud war im Fall 1 und 2 eine Zunahme von $^1/_5$ resp. $^1/_7$ des Körpergewichtes zu konstatieren, während die Zunahme des normalen Hundes $^1/_{11}$ des ursprünglichen Gewichtes betrug. Trotz der grossen Dosis (bis 30 gr. pro die) waren keine Erscheinungen der Vergiftung vorhanden. Prof. Jacquet in Basel behandelte mit Thiocol a sechs Kaninchen und zwar erhielt jedes Tier täglich 0,2 Thiocol in 10% wässeriger Lösung subcutan injiciert. Die Injektion wurde gut vertragen und verursachte keine Abscesse. In keinem Falle konnte weder Eiweiss, noch Blutfarbstoff im Urin nachgewiesen werden. Thiocol b besitzt im grossen und ganzen dieselben Eigenschaften. Die Erfahrung zeigte, daß es schlechter vertragen wird, als die Orthoverbindung, daß die Gewichtszunahme bedeutend geringer ist und daß Verdauungsstörungen häufiger vorkommen. Versuche in Vitro wurden von Heukelhoven gemacht. Er bekam folgende Resultate: Das Thiocol a wirkte bei den Versuchen in Vitro nicht baktericid und nur schwach wachstumhemmend in sehr starker Konzentration. Bei den Tierversuchen hatte Thiocol a einen

grossen Einfluß auf das Allgemeinbefinden, indem es in jedem Falle eine Erhöhung des Körpergewichtes bei Verfütterung mit diesem Präparate zeigte. Das Thiocol b zeigte bei den Versuchen in Vitro dieselben schwachen wachstumhemmenden Eigenschaften wie Thiocol a, nur den Einfluß auf die Tuberkelbazillen im tierischen Organismus ist wesentlich geringer, als bei Thiocol a. Störungen bei mässigen Dosen sind nicht beobachtet. Das Thiocol übt eine ausgesprohene Wirkung auf das Allgemeinbefinden und bewirkt eine erhebliche Zunahme des Körpergewichtes. Fast in allen Fällen vermindert das Thiocol den Husten und den Auswurf, letzterer verliert seinen eitrigen Charakter und wird leichter ausgeschieden und endlich verschwindet die Bronchialsekretion gänzlich. Sehr auffällig ist die Wirkung des Thiocols auf den Appetit und auf die Abnahme des Fiebers, noch deutlicher ist die Wirkung auf die Nachtschweisse, welche bei keinem Kranken ausblieb. Die Verdauung wird nie gestört, im Gegenteil kommt es häufig vor, daß das Thiocol tuberkulöse Diarrhöen zum Stillstand bringt.

Endlich wird das Mittel selbst in Fällen gut vertragen, in welchen das Guajacolcarbonat nicht vertragen wurde.

Zu den gebräuchlichen Kreosot- und Guajacolpräparaten gehören Kreosotvalerianat und Guajacolvalerianat. Das Kreosotvalerianat (Eoset) wird folgendermaßen gewonnen: Zu 15 Teilen Kreosol und 20 Teilen Valeriansäure werden sieben Teile Phosphoroxychlorid gegeben. Die Masse wird al ann langsam erwärmt und zum Kochen gebracht, anfangs au dem Wasserbade und später über freier Flamme bis die Sal säureentwickelung aufgehört hat. Danach wird die Masse mit 3% Natronlösung gewaschen, mit Benzol ausgeschüttelt und endlich vom Lösungsmittel und Wasser befreit. Das Eosot stellt ein differentes, leicht bewegliches Oel dar und siedet im Vacuum (2—3 mm Druck) zwischen 117 und 121° C. Das Kreosol, welches bei dem Prozeß verwendet wurde, destillirte im Vacuum zum größten Teile zwischen 81—85° C. Das Präparat ist leicht löslich in Alkohol, Aether und Benzol und hat einen aromatischen Geruch. Das Guajacolvalerianat

(Geosot) wird folgendermaßen erhalten: 5 Teile Guajacol werden mit 7½ Teile Valeryl-chlorid vermengt und langsam erwärmt, bis die Masse ins Sieden gerät, und zwar zuerst auf dem Wasserbade, zuletzt auf freier Flamme, bis die Salzsäureentwickelung aufgehört hat. Alsdann wird die Masse mit 5% Natronlösung gewaschen, mit Benzol aufgenommen, vom Lösungsmittel befreit und getrocknet. Der Siedepunkt liegt unter gewöhnlichem Atmosphärendruck bei circa 260° Die Valeriansäure-Präparate des Kreosots und Guajacols sind die besondere Fähigkeit ausgezeichnet, leicht vom menschlichem Organismus resorbiert zu werden und ferner vor allem durch die Tatsache, daß die toxische Wirkung der Valeriansäure auf das Herz und das Nervensystem in diesen Präparaten vollständig erhalten geblieben ist. Guajacolvalerianat ist ein lokales Anästheticum, besonders wenn es in concentriertem Zustande in die Haut gespritzt wird. Bei schmerzhaften Hautaffektionen, bei Hypermie in Begleitung von entzündeten Acnepusteln oder bei Absceß im äußeren Gehörkanal, bei Geschwüren etc. beseitigen Einspritzungen von reinem Guajacolvalerianat denSchmerz und auf die schmerzhaftenStellen gelegt erzeugen fast augenblickliche Erleichterung bei Neuralgie. Bei akuter und chronischer Rhinitis, besonders in ihrer eitrigen Form, in einigen Varietäten von atrophierender Rhinitis ist der Gebrauch in concentrierter Form von Vorteil und besonders in solchen Fällen, wo die Anwesenheit von virulenten Mikroorganismen zu vermuten ist, deren Tätigkeit durch das Guajacolvalerianat aufgehoben werden soll. Bei Eiterung vor allem tuberkulösen Ursprungs regen schon wenige Einspritzungen von reinem Guajacol, bezw. Kreosotvalerianat einen dentlichen Heilprozeß an. Bei der Tuberlose der Luftwege ist Guajacolvalerianat innerlich entweder in Milch zu geben oder in Alkohollösung oder besser in Form von Kapseln. Es tut der Bronchorrohoe Einhalt. Bei der Behandlung von Magenkatarrhen, chronischer Gastritis und anderweitigen Zuständen mit Gährungserscheinungen des Mageninhaltes ist Kreosotvalerianat (Eosot) dem Guajacolvalerianat (Geosot) vorzuziehen, weil seine antiseptische Wirkung größer

ist. Daß Geosot wegen seiner Fäulnis- und gärungswidrigen Kraft, seiner mächtigen Appetitanregung bei voller Ungiftigkeit ein vorzüglicher Heilmittel ist bei Magen- und Darmkatarrhen, sowie bei Schwächezuständen und Blutarmut, steht zweifellos fest. Auch bei Lupus, bei Knochen- und Gelenktuberkulose ist es wirksam. Von den Phosphatderivaten des Kreosots sind im Gebrauch das Kreosotphosphat (Phosote) und Tannophosphat (Tophosote). Das Kreosotphosphat (Phosote) wurde im Jahre 1894 von Brissonet, Tours, entdeckt. Das Phosphat und Tannophosphat des Kreosots werden dargestellt: ersteres durch Behandlung des Kreosots mit Phosphoroxychlorid, letzteres durch Kombination des Phosphoroxychlorid und Tannin.

Da die Phosphorsäure dreiwertig ist, so können drei verschiedene Aethere mit organischen Stoffen entstehen. Das Kreososotphosphat ist dasjenige, bei dem die Phosphorsäure völlig an das Kresot gebunden ist. Das Kreosotphosphat ist eine syrupöse Flüssigkeit, farblos, von 1,250 spec. Gewicht mit schwachem Geruch und Geschmack nach Kreosot. Das Tannophosphat hat eine bernsteinartige Farbe. Beide sind unlöslich in Wasser und Glycerin, löslich in Alkohol, Aether und Chloroform. Das Phosote enthält 80 % Kreosot und 20 % Phosphorsäure. Das Taphosote enthält 76 % Kreosot, 19 % Phosphorsäure und 5 % Tannin Nach Gibbert ist die toxische Dosis des Kreosotphosphats bei Meerschweinchen 2,4 gr. pro Kilo Tiergewicht. Auf Basis dieser Dose machte Brissonet biologische Versuche, deren Resultate hier folgen; er impfte drei Meerschweinchen mit einer Reinkultur Kochscher Bacillen. Das erste Merrschweinchen starb am 21 Tage. Das zweite erhielt täglich subcutane Injektionen, wobei nach einer Woche Behandlung eine Woche Ruhe folgte, von 5 cgr. Kreosotphosphat und starb am 39. Tage. Das dritte erhielt subkutane Injektionen von 5 cgr. Kreosottannophat, es wurde 100 Tage behandelt, alternierend eine Woche Behandlung und eine Woche Ruhe und starb am 127. Tage.

Lorot konnte einem Meerschwein von 400 gr., ohne nachteilige Folge drei Wochen lang 1 gr. reines Kreosotphosphat in Alkohol 1:10 injecieren.

Bernheim machte zahlreiche Versuche mit verschiedenen Tieren. Er injecierte Meerschweinchen, Kaninchen und Hunde eine lange Zeit (50 Tage) 2 gr. des Kreosotphosphats auf das Kilokörpergewicht und es wurde gut vertragen, wenn er diese Dosis überschritt, so konsttaierte er prophuse Diarrhöen, Mattigkeit, Verlangsamung der Atmung und Herzklopfen und wenn er die Behandlung in täglichen Injektionen von 5 gr. pro Kilo Körpergewicht fortsetzte, gingen die Tiere zu Grunde. Einer anderen Reihe von Tieren impfte er Tuberkelbazillen ein und unmittelbar nach der Injektion begann die Behandluug, nämlich 1 gr Kreosotphosphat auf ein Kilo Körpergewicht des Tieres. Von 8 injecierten Kaninchen starben drei, die nicht behandelt worden waren, am 14, 21. und 29. Tage, von den mit Kreosotphosphat behandelten Tieren lebten zwei 42 Tage, eins starb nach 51 Tagen, das vierte nach 70 Tagen und das fünfte ist vollkommen geheilt worden. Diese Versuche zeigen uns, daß das Kreosotphosphat erstens nicht toxisch ist und daß dieses Medikament die Entwicklung der tuberkulösen Granulation hemmt. Wie das Kreosotcarbonat und Guajacolcarbonat, so hat auch das Kreosotphosphat und Tannophosphat den Vorteil, daß sie den Magen passieren, ohne zerlegt zu werden und sich erst bei der Berührung mit der alkalischen Substanz des Darmes spalten. Als Produkte dieser Spaltung werden in Freiheit gesetzt: Kreosot, Phosphorsäure und Tannin. Ein Beweis für die Absorption des Phosphates und Tannophosphates ist der, daß man sehr wohl bei diesen Medikamenten bis zu solchen Dosen aufsteigen kann, die wenn auch nicht toxisch, doch nicht vertragen werden kann. Wenn das Medikament lange Zeit und in ziemlich großen Dosen verwendet wird, so können sich die Phosphate im Organismus allmählich anhäufen und tritt daher die Notwendigkeit ein, mit den Gaben von Zeit zu Zeit aufzuhören und die Behandlung zeitweise zu suspendieren, da man sich sonst unangenehmen Zwischenfällen aussetzt.

Dr. Tison beobachtete Erscheinungen von Polineuritis der unteren Extremitäten bei Kranken, nach einer täglichen Dosis von 3—4 gr, am Ende von zwei Monaten.

Unter den Vorteilen, die Lorot dem Kreosotphosphat zuerkennt, erwähnt er in erster Linie diejenigen, die tuberkulöse Infektion zu bekämpfen, den Appetit zu heben und den Nachtschweiß zu unterdrücken, was bei dieser Behandlung gewöhnlich schon in den ersten Tagen geschieht. In zweiter Linie setzen die Kreosotphosphate den Auswurf beträchtlich herab, modifizieren sein Aussehen und seine Konsistenz, machen ihn flüssiger und bringen das Eitrige weg. Endlich haben sie eine Wirkung auf das Nervensystem, die man dem Phosphorradikal — ihrer chemischen Formel zuschreiben kann und welches sich häufig durch Aufhören des gastrischen Hustens und des Erbrechens nach der Mahlzeit zeigt. Das Guajacolphosphat $C_{31}H_{21}O_7P = PO(O.C_6H_4CH_3)_3$ ist ein krystallinischer Körper, es ist farblos geschmack- und geruchlos, löslich in concentrirtem Alkohol, unlöslich in Wasser, Glycerin und Oelen. Sein Schmelzpunkt liegt bei 97°. Es enthält 89% Guajacol, seine Giftigkeit ist geringer, als die des Guajacols. Die Vergiftungserscheinungen sind bei beiden Präparaten dieselben, am auffallendsten ist der Temperaturabfall. Guajacol in reinem Zustande angewendet, geht bis 82 85% in den Urin über, während Guajacolphosphat nur bis circa 72% im Urin erscheint. Das Guajacolphosphat unterliegt im Magen keinerlei Veränderung, es zersetzt sich erst im Darm in Alkaliphosphat und Guajacol. Das Freiwerden des Phosphoranteiles darf in therapeutischer Beziehung nicht ohne Bedeutung sein Wegen seiner geringeren Toxicität, wegen des Mangels an Geruch und Geschmack und seiner Intactivität der Magenschleimhaut gegenüber eignet es sich für den Gebrauch per os. Es leistet im allgemeinen dieselben Dienste wir Guajacol und Kreosot. Zu den Kreosotpräparaten gehört noch Tanosal. Es ist ein synthetisch dargesellter Gerbsäuretheer des Kreosots. Dieses Präparat stellt ursprünglich ein amorphes, dunkelbraunes, schwach nach Kreosot riechendes, in Wasser in jedem Verhältnisse lösliches Pulver dar. Es kommt im Handel in einer wässerigen Lösung und in Pillen vor. Um das Kreosot aus dem Tanosal zu gewinnen, werden 50 gr. trockenen Tano-

salpulvers in 250 gr. einer alkoholischen Lösung von Kalicarbonium 5 Stunden lang in einem Kasten mit Rückflußkühler gekocht. Zu der kalt gewordenen Flüssigkeit wird ein leichter Ueberschuß von Salzsäure zugesetzt und sodann durch dieselbe ein Kohlensäurestrom geleitet Die Gerbsäure wird dann ausgefällt und durch Filtriren entfernt. Nachdem die alkoholische Lösung im Wasserbade eingedampft worden ist, wird der Rückstand bei 205—220° destillirt und auf diese Weise das Kreosot gewonnen. Kreosot und Gerbsäure sind in dem Präparat im Verhältnis von 3 zu 2 enthalten. Die innere Darreichung des Tanosals ist wegen seiner leichten Löslichkeit im Wasser bedeutend einfacher, als die der vielen anderen Kreosotpräparate Das Mittel übt keine ätzende Wirkung auf die gesunden Schleimhäute aus. Gute Erfolge wurden bei Erkrankungen der Luftröhren erzielt. Das Tanosal nämlich vor allem bewirkt eine intensive Verminderung der Bronchialsekretion. Die Wirkung ist um so intensiver, je frischer der Fall ist, doch kann zuweilen auch bei chronischen Bronchitiden mit altem Lungenemphysem wenigstens vorrübergehend eine Verminderung der Schleimabsonderung und eine damit verbundene Abnahme der Atemnot erzielt werden. Kinder sollen auf das Tanosal intensiver reagieren, als Erwachsene. Bei Phthisikern soll das Präparat dieselbe Wirkung haben, wie die anderen Kreosotpräparate. Zu den Kreosot- und Guajacolpräparaten, die neuerdings eingeführt worden sind, gehören Pneumin, Pulmoform, Eugoform und das Gujakose. Für das Pneumin, Methylenkreosot, lässt sich eine einheitliche Formel nicht aufstellen, da sich das Kreosot bekanntlich aus circa 75% Guajacol und einer ganzen Reihe verwandter Substanzen zusammensetzt. Man erhält es durch Einwirkung von Eurmaldehyd auf Kreosot unter dem Einfluße kondensierender Mittel, wobei Wasser austritt und die Methylengruppe fest in den Benzolkern eingreift. Das erhaltende Rohprodukt wird zur Reinigung mit mannigfachen chemischen Agentien behandelt, wobei schliesslich ein gelblich weisses, schwach aromatisch riechendes Pulver resultiert, das gut wie gar keinen Geschmack mehr besitzt. Die Löslichkeit des

de
s Pneumins in verdünnter Natron- oder Kalilauge beweist, daß der Phenolcharakter erhalten blieb, im Wasser ist das Präparat vollständig unlöslich, während es sich in heissem Alkohol und Aether leicht auflöst. Das Präparat ist frei von jeder örtlich reizenden Wirkung und wird gut vertragen, es wird durch den Magensaft nicht verändert, nur im alkalisch reagierenden Darmsaft zerlegt. Das Pneumin hat im allgemeinen dieselbe Wirkung auf den kranken Organismus, wie das Kreosot, zeigt aber vor letzterem wesentliche Vorteile Es ist zunächst frei von dem üblen Geruch und Geschmack der Muttersubstanz und wird von den Patienten auch Kindern, willig genommen. Sein Hauptvorzug besteht aber darin, daß es gänzlich ungiftig ist und keine Aetzwirkung auf die Schleimhäute ausübt. Durch die Bindung am Formaldehyd hat das Kreosot seine ätzenden Eigenschaften gänzlich verloren. Diese Eigenschaften sind durch das Tierexperiment erwiesen durch Dr. Jacobsohn. Eine Anzahl Kaninchen erhielt täglich 0,5 gr. Pneumin zehn Wochen lang. Bei einem Tier 1230 gr. schwer, wurde der Fütterungsversuch auf 100 Tage ausgedehnt, so daß es also im ganzen 50 gr. Pneumin erhielt. Alle Tiere waren während der Dauer des Versuches völlig munter und hatten sämtlich an Gewicht zugenommen, die Zunahme betrug z. B. bei dem, während 100 Tage mit Pneumin gefütterten Tiere 90 gr. Dieses Tier wurde am 100. Tage getötet und Oesophagus, Magen und Darm sorgfältigst auf die etwaige Anwesenheit ausgeätzter Stellen, wie sie wiederholt nach Kreosotverabreichung gefunden wurden, abgesucht; der ganze Verdauungstractus bot jedoch ein vollkommen normales Aussehen.

Ein weiterer Vorzug des Präparats ist die Pulverform. Das Pneumin kann entweder in abgeteilten Pulvern, oder als Schachtelpulver dispensiert werden. Man vermeidet auf diese Weise die Verteuerung durch pharmazeutische Zubereitungen, ein Umstand, der bei der monatelangen Dauer der Verabreichungen erheblich ins Gewicht fällt.

Dr. Jacobson machte die ersten Erfahrungen mit diesem Mittel bei Lungentuberkulose, der Appetit hob sich, das

Körpergewicht nahm zu, Husten und Nachtschweiße wurden günstig beeinflußt, im ganzen hat es keine üblen Einwirkungen auf den Magen, es verursacht keine Schmerzen. Auch im Augustahospital und in der Klinik von Senator wurde im Jahre 1904 das Pneumin mit Erfolg verwendet. Dr. Margonier glaubte in einer Reihe von Fällen den tuberkulösen Prozeß zum Stillstand zu bringen. Auch Blumenthal, Rosin und Hamburger rühmen dieses Mittel, zwar nicht als ein Specificum, sondern als ein symptomatisches wegen seinen sehr günstigen Einfluß auf den Appetit und das Allgemeinbefinden, besonders bei tuberkulöser Magenverstimmung.

In gleicher Weise, wie Pneumin aus Kreosot, wird durch Einwirkung von Formaldehyd auf Guajacol das Pulmoform erhalten, es ist Metylendiguajacol:

$$CH_2 \begin{cases} C_6H_3(OCH_3)(OH) \\ C_6H_3(OCH_3)(OH) \end{cases}$$

und stellt gleichfalls ein gelbes, geschmackloses Pulver dar, welches in seinem physikalischen Verhalten die größte Aehnlichkeit mit Pneumin besitzt, auch in seiner therapeutischen Wirkung verhält es sich nach der Beobachtung von Dr. Jacobson dem Pneumin gleich. Auch Pulmoform wurde von Jacobson bis zu 100 Tagen an Kaninchen verfüttert und zwar in täglichen Gaben von 0,5 gr, ohne daß die Versuchstiere eine Störung ihres Wohlbefindens erkennen ließen Das Gewicht nahm weniger zu, wie bei Pneumin. Die Sektion ergab dasselbe negative Resultat, wie bei den mit Pneumin gefütterten Tieren. Das Präparat ist ungiftig und kann, da nach seiner Verabreichung keinerlei Aetzwirkung auf die Schleimhäute des Verdauungstractus eintrat, lange Zeit hindurch gegeben werden, es kann auch ohne schädliche Wirkung in ziemlich großer Dosis gegeben werden. Dem Pulmoform kommt eine große Bedeutung als appetitanregendes Mittel zu. Hand in Hand damit gehend tritt eine Vermehrung des Körpergewichtes ein. Der Lungenprozeß wird durch das Pulmoform günstig beeinflußt, als weitere Vorzüge ist schließlich die Geschmacklosigkeit, sowie die Pulverform des Präparates zu erwähnen.

Dr. Ganz und Hamburger halten das Pulmoform, wie das Pneumin für ein spezifisch wirkendes Mittel bei Tuberkulose, denn sie sahen bei vielen Kranken nach der Behandlung mit diesen Präparaten reichliche Gewichtszunahme, Nachlassen des Hustens, Verschwinden der Rasselgeräusche etc. Selbst in sehr schweren Fällen bei hohem Fieber und ausgebreiteten Kavernen ließ sich durch diese Präparate Sinken der Temperatur, Abnahme des Hustens, sowie Steigerung des Appetits erreichen.

Das Eugoform steht in naher Beziehung zum Pulmaform. Es ist ein von Dr. Spiegel durch Acetylirung des bei Einwirkung von Formaldehyd auf Guajacol gewonnenen Produktes dargestelltes Präparat und bildet ein grauweises, nahezu geruchloses, in Wasser unlösliches, äußerst feines, amorphes Pulver, welches dasselbe für die Wundebehandlung geeignet macht, wenn man es durch Erwärmen in Eisessig in Lösung bringt und die so entstandene Lösung durch Wasser fällt. Die Einwirkung des Eisessigs ist dabei nicht lediglich eine lösende, sondern es findet eine chemische Einwirkung unter Eintritt der Acethylgruppe statt. Nach Versuchen, die von Dr. Gieselski auf der Joseph'schen Poliklinik für Hautkrankheiten mit dem Mittel gemacht worden sind, ist es nicht nur ein brauchbares Wundstreupulver, sondern es hat sich auch als ein in hohem Grade Schmerz-linderndes und Jucken-stillendes Mittel bei Hautaffectionen bewährt.

Das Guajakose (Guajacol-Somatose) ist ein Derivat des Guajacols. Das Präparat enthält das Guajacol an Calzium gebunden und ist einerseits reich an assimilirbarem Eiweiß zugleich hat es auch die antifermentative und antiseptische Wirkung der Guajacolpräparate. Es wird im Magen durch Wirkung der Salzsäure in seine Komponenten gespalten. Dazu tritt auch die, die Sekretion der Magenschleimhäute anregende Wirkung der Fleischalbumosen. Prof. Brühl rühmt dieses Mittel durch seine gute Vertragbarkeit und günstige Wirkung auf das Allgemeinbefinden. In einigen Fällen von beginnender Tuberkulose constatierte er unter der Behandlung mit Guajakose einen Stillstand des Prozesses

auch Dr. Elkan hat sehr günstige Resultate bekommen bei der Behandlung mit Guajakose, besonders constatierte er eine regelmässige Gewichtszunahme und eine Verbesserung des Appetits.

Neuerdings erschien ein neues Präparat, unter dem Namen Eutectan, welches eine Verbindung des Guajacols mit Wismut darstellt.

Formel: $[(C_6H_4)(OH)(CH_2OH)]_2$ Bi $[(C_6H_4)(CH_2OH)]_3$

Das Eutectan enthält 45% Guajacol. Es wird in Kapseln (mit Lebertran) und Tabletten (reines Eutectan) dargestellt. Dieses Präparat hat den Vorteil, daß es infolge der Kombination mit Wismut sehr leicht verträglich ist und selst bei sehr schwachen Magen keine Störungen hervorruft. Dieses Präparat wurde von verschiedenen Aerzten angewandt, welche sehr befriedigende Resultate erzielt haben.

Dr. Sowka (Lübbenau) berichtet über mehrere Fälle von günstiger Wirkung des Eutectans bei Lungentuberkulose.

Dr. Schmidt (Klinik Prof. Thiem zu Cottbus) rühmt die Wikung des Eutectans besonders bei Fällen von chirugischer Tuberklose, wobei sich das Allgemeinbefinden bedeutend besserte.

Dr. Junker (Lungenheilstätte Cottbus) wandte das Eutectan außer bei Tuberkulose auch bei Bronchitiden und Bronchiektasien an und berichtet selbst in Fällen, wo alle anderen Kreosotpräparate versagten über bedeutende Erfolge. Die Eutectanpräparate wurden mit guten Erfolgen bei Tuberkulose in der ersten Med. Klinik des Herrn Geheimrat His angewendet.

Aus dieser Uebersicht über Zusammensetzung der Wirkung der Kreosot und Guajacolpräparate geht hervor, daß man sich immer wieder bemüht hat, neue Präparate von einer anderen chemischen Zusammensetzung als die vorigen zu finden, und mit möglichst reinen Substanzen zu arbeiten und mit solchen, die keine Magenstörungen hervorrufen. Wenn man die optimistischen Berichte der ersten Abhandlungen liest, ist man allerdings erstaunt, daß Aerzte und chemische Industrie sich immer wieder genötigt gesehen,

neue Präparate auf den Markt zu werfen. Diese Tatsache spricht eigentlich dagegen, dem Kreosot eine so eklatante Wirkung zusprechen zu sollen, wie man es früher getan hat. Auf der andern Seite geht aber wohl aus den Beobachtungen die auch kritische Aerzte am Krankenbette machen konnten, mit Sicherheit hervor, daß die Präparate wenn auch ihnen eine spec. Wirkuug auf die Tuberkulose sicherlich abzusprechen ist, doch allgemein durch Anregung des Appetits sehr gute Ergebnisse zeitigen. Wenn wir mit dem neuesten Kreosot Guajacol Präparat „Eutektan" Versuche gemacht haben, so haben wir hierbei von vornherein angenommen, daß auch diesem eine sp. Wirkung nicht zukommen könne. Es dürfte sich da Präp. nach unserer Ansicht den besten Kreosot Präparaten ebenbürtig anreihen, und da es insbesondere Magenstörungen nicht auslöst, als ein bei der Tuberkulose sehr empfehlenswertes Mittel auch weiterhin zeigen.

Zum Schlusse meiner Arbeit gestatte ich mir, dem Herrn Professor Dr. Külbs für das Anweisen des Themas und für gütige Unterstützung meinen besten Dank auszusprechen.

Literaturverzeichnis.

Albu: Albert: Klinische und experimentelle Beiträge zur Kreosotbehandlung der Lungentuberkulose (Berlin. klin. Wochenschr. 1892 Nr. 12)

Bernheim S.: Die Tuberkulose und ihre Behandlung mit Phosote (Kreosot-Phosphat) und Taposate (Kreosot-Tannophosphat) Bonn 1901.

Burget: Ueber Kreosot. Korrespondenzblatt für Schweizer Aerzte. 1889.

Chaumiers Edmund (Tours): Ueber die intensive Behandlung der Tuberkulose und insbesondere der Lungentuberkulose durch das kohlensaure Buchenholztheerkreosot. D. med. Wochenschr. 1893 Nr. 25.

Cubasta Ernst: Neue Arzneimittel zur Behandlung der Tuberkulose.

Eschle: Ueber die Wirkungsweise des Guajacolcarbonats gegen die tuberkulöse Infektion. Therap. Monatshefte

Fräntzel: Ueber den Gebrauch des Kreosots bei Lungentuberkulose. D. med. Zeitsch. 1887.

Gemündt Wilhelm: Hyperleukreytose durch Guajacotin bei Versuchstieren. Münch. med. Wochenschr. 1898 Nr. 6.

Gieselski F.: Klinische Untersuchungen über Euguform. Dermat. Centralbl. IV Nr. 6.

Grawitz: Erfahrungen über neues Präparat «Kreosotum Valerianicum». Therap. Monatshefte Juli 1896

Greif Georg: Beobachtungenüber die Behandlung der Tuberkulose mit Kreosotcarbonat. D. med. Wschr. 1894 N. 52.

Hamburger S.: Erfahrungen mit einem neuen pulverförmigen Kreosotpräparat Pneumin. (Wiener med. Presse 1907 N 11).

Heukeshoven: Ueber Thiocol. Diss. Bern 1889.

Jacob: Ueber Kreosotal. Charité Annalen 1897.

Jacobson J.: (Berlin) Ueber Pneumin und Pulmoform. (Medizin. Woche 1900 Nr 30.

Jungbluth: Ueber Guajakose. Mediz. Klinik 1911 Nr. 7.

Margonnier J.: (Berlin) Weitere Erfahrungen über die Behandlung der Lungentuberkulose mit dem Kreosotpräparat Pneumin. Mediz. Klinik 1906 Nr. 14.

Nordt: Ueber Kreosotal. Charitè Annalen 1887.

Roßbach: Ueber Thiocol. Therap. Monatsschr 1899 Nr. 2.

Sahli (Bern): Ueber den Ersatz des Buchenholztheerkreosots in der Behandlung der Phthisie durch Guajacol. Correspondenzbl. f. Schweizer Aerzte 1887 Nr. 19.

Sommerbrodt (Breslau): Die Heilung der Tuberkulose durch Kreosot.

„ „ Zur Behandlung der Lungentuberkulose mit Kreosot. Therap. Monatshefte Juli 1889.

Strümpel: Ueber die Behandlung der Lungentuberkulose mit Kreosot. Vortrag gehalten im ärztl. Bezirksver. Erlangen. D. med. Wochenschr. 1888.

Vogt (Genf): Zur Behandlung der Lungentuberkulose mit Thiocol. Vortrag, geh. in der Sitzung der Société de thérapeutique zu Paris.

Lebenslauf.

Verfasser dieser Arbeit M. Fradkin mosaiisch, geboren zu Chotimsk (Rußland) im Jahre 1887, absolvierte im Jahre 1909 das klassische Gymnasium zu Simferopol; in demselben Jahre ist er an der Universität Genf immatriculirt worden, wo er fünf Semester verweilte. Seit den Sommersemester 1912 studiert er an der Universität Berlin.

Während seines Studiums besuschte er die Vorlesungen folgender Herrn Professoren

in Genf:

Askanazy, Chodat, Guye, Jony, Eternod, Laskowski, Prevos, Picktet.

In Berlin:

Bier, Bonhoeffer, Borchardt, Bumm, Bayer, Czerny, Flügge, Goldscheider, Heubner, Hertung, His, Kraus, Klapp, Krückmann, Killian, Klemperer, Krückmann, Kulbs, Lewin, Lesser, Mayer, Orth, Oestreich, Rubner, Rosin, Sigwart, Straßmann.

Allen diesen Herren, seinen hochverehrten Lehrern, spricht der Verfasser an dieser Stelle seinen verbindlichsten Dank aus.